

## 学位論文審査の結果の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏 名	たかはら のりこ 高原 典子
学位論文題目	Drugs interacting with organic anion transporter-1 affect uptake of Tc-99m-mercaptoacetyl-triglycine (MAG3) in the human kidney: Therapeutic drug interaction in Tc-99m-MAG3 diagnosis of renal function and possible application of Tc-99m-MAG3 for drug development (有機アニオントランスポーター(OAT1)と相互作用をもつ薬剤はヒト腎における Tc-99m-Mercaptoacetyl triglycine (MAG3) の取り込みに影響する：治療的薬剤が有する MAG3 腎機能診断への相互作用ならびに薬剤開発における MAG3 利用の可能性について)		
審査委員	主査 菅野 正之 副査 岡沢 秀彦 副査 横山 修		
<p>動態腎シンチトレーサーである <math>^{99m}\text{Tc}</math>-Mercaptoacetylglucylglycylglycine (MAG3) の腎への取り込みには、近位尿細管に発現する有機アニオントランスポーター(OAT)が関与している。したがって OAT と親和性を有する薬剤下では、MAG3 の取り込みが競合阻害され、結果として腎機能評価に影響を与える可能性がある。本研究では、OAT に親和性を有する薬剤によって MAG3 による腎機能評価への影響について基礎的、臨床的に検討した。</p> <p>cDNA を transfect させ OAT を発現させた HEK293 細胞における MAG3 の集積を評価した。また、健康なボランティアにて、コントロール状態と、OAT のサブタイプである OAT1 と OAT3 に親和性を有するプロベネシド、および OAT1 にのみ親和性を有するパラアミノ馬尿酸 (PAH) を投与した状態で、MAG3 の腎への取り込みや血漿クリアランスの変化を動態腎シンチグラフィーを用いて評価して、薬剤を投与しない状態と比較した。</p> <p>OAT1 および OAT3 を強制発現させた細胞では、コントロール細胞に比べて MAG3 集積は有意に増加した。またプロベネシドの存在下では濃度依存的に MAG3 の集積が抑制された。また、MAG3 は OAT3 に比べて OAT1 により強い親和性を有することが判明した。臨床研究では、PAH およびプロベネシドのいずれを投与した際も、MAG3 の血中クリアランスも腎集積も薬剤非投与時に比べて有意に低下した。また、標準化有効腎血漿流量 (ERPF) も薬剤投与下では非投与時に比べて有意に低下した。しかし、推定糸球体濾過量 (eGFR) は薬剤使用による変化は認めなかった。</p> <p>本研究の結果より、MAG3 が、主に近位尿細管の OAT1 によって輸送されること、そのため OAT1 に親和性を有する薬剤が投与された状態で MAG3 による腎機能評価を行うと、MAG3 の腎尿細管上皮細胞への取り込みが競合阻害されて、その結果、ERPF が過小評価されるなど、腎動態シンチの結果に影響が生じる可能性があることが示唆された。また、排泄経路が未知の薬剤評価において、腎シンチにより MAG3 腎排泄性の変化を観察することで、目的とする薬剤が OAT に親和性を有するかどうかを評価できる可能性も示された。本研究は、MAG3 による正確な腎機能評価を実施するとともに、薬剤トランスポーター排泄研究への応用においても新たな可能性を示した重要な知見であり、本学医学博士学位論文として十分価値のあるものと認める。</p> <p style="text-align: right;">(平成 25 年 6 月 26 日)</p>			